

Title	C3H/Heマウス乳癌に対する放射線とHyperthermiaの併用効果
Author(s)	岡部, 春海
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(10), p. 1377-1385
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16998">https://hdl.handle.net/11094/16998</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## C3H/He マウス乳癌に対する放射線と Hyperthermia の併用効果

済生会京都府病院放射線科  
京都府立医科大学放射線医学教室 (主任：村上晃一教授)

岡 部 春 海

(昭和60年3月20日受付)  
(昭和60年6月24日最終原稿受付)

### Combined Effects of Radiotherapy and Hyperthermia on C3H/He Mouse Mammary Carcinoma

Haruumi Okabe

Department of Radiology, Saiseikai Hospital  
Kyoto Prefectural University of Medicine  
(Director: Prof. K. Murakami)

---

Research Code No. : 407.1

---

Key Words : Radiotherapy, Hyperthermia, Combined effects,  
C3H/He mouse mammary carcinoma

---

Response of an experimental C3H/He mouse mammary carcinoma to the combined X-ray irradiation and 2450 MHz microwave hyperthermia (43°C, 10 min) was assayed by using delay in tumor regrowth (TRT50 assay) after the initial tumor regression. The thermal radiosensitization has been assayed in terms of TRT50 values for tumor to regrow to the same tumor size in 50% of animals with or without hyperthermia. Enhancement ratio (E.R.) were 1.49 and 1.96 for 5 min and 10 min of heating at 43°C immediately after irradiation respectively. No thermal damage was observed for 10 min of heating at 43°C alone. The importance of the sequence and time interval between the two modalities was evaluated using a given constant heat treatment of 43°C for 10 min. Hyperthermia was equally effective immediately before or after irradiation. Delayed hyperthermia after irradiation reduced the E.R. values, but some of the effect was remained apparent still at 24-48 hours.

#### I. はじめに

腫瘍が温熱により治癒することは、19世紀後半に既に報告されており、Bruns<sup>1)</sup>やColey<sup>2)</sup>らは、丹毒による高熱で黒色腫や頸部の肉腫が自然治癒したとしている。

近年、この事実が再び注目され、放射線生物学の分野においても、in vitro, in vivo での実験の報告が相次いでいる<sup>3)-6)</sup>。

又、腫瘍に対する放射線治療に、この加温を併用することにより放射線の効果が増強すること<sup>3)</sup>も知られるようになり、併用療法に期待が持たれている。

hyperthermia を放射線と併用する場合、放射線と異なるいくつかの利点が挙げられているが、その第一は低酸素圧細胞の熱感受性が、oxic な細胞と比べて高いこと<sup>7)-9)</sup>であろう。hypoxic cell は放射線に対する感受性が低く、このことが現在の放射線治療の限界の一つとなっており、hyperthermia との併用により治療成績の向上につながるものと期待される。また、hyperthermia では腫瘍内 pH により熱感受性が変わり<sup>10)11)</sup>、酸性になると熱感受性が高まると言われている。hypoxic cell は嫌気性解糖作用のために乳酸が蓄積し、その結果 pH が低いとされ<sup>12)</sup>、さらに腫瘍体積が大きいほ

ど、腫瘍内 hypoxic cell の割合が増加し結果として pH が低下し、熱感受性が上るとする報告がある<sup>13)</sup>。

hyperthermia は致死効果に細胞周期依存性があり S 期と M 期の感受性が高く<sup>14)</sup>、S 期の細胞が放射線抵抗性であることから併用効果が期待される。

現在までに、in vivo での実験の報告には放射線と hyperthermia との併用の際、局所加温の方法として、温水槽、短波加温法、超短波、超音波等があり、実験に使用する腫瘍やその大きさも様々で、しかも assay 法も TCD 50法、tumor growth delay を見る方法等、種々存在する。

本実験では、直径8mmの C3H/He マウス乳癌と、2450MHz の極超短波を用い、Tumor Regrowth Time 50% (TRT 50法) にて assay した。

加温温度は、実験を単純化するために一定としたが、なるべく併用効果が顕著に出現し、かつ正常組織の障害が少なくなるように設定した。Overgaard らの実験<sup>15)</sup>によれば、マウスの足の脱毛という軽い障害を指標にして治療可能比(実験に用いた動物の50%が正常組織の障害を受けるときの加温時間と、実験に用いた腫瘍の50%が治療した加温時間の比)を求めた場合、44℃以上では1以下となり治療には不適としている。本実験では腫瘍に対する併用効果のみの検討であり、正常組織の障害を最小におさえる目的で、43℃にて行なうこととした。

以上の条件で、加温時間の変化による併用効果の変化、加温と放射線との併用時期の違いによる効果の変化を検討した。

## II. 実験材料および方法

### 1) 実験動物および腫瘍系

実験動物は千葉県船橋農場より購入した生後10~12週令の雌雄の C3H/He 系マウスである。実験動物は、当教室の空気調節を行った小動物飼育室内で、清潔なプラスチックケースに5~8匹ずつ入れ、水道水と市販の固型飼料を自由に与えて飼育した。

実験動物は C3H/He 系雌マウスに自然発生した乳癌の第3世代である。すなわち、自然発生乳

癌の第一世代を液体窒素で冷却して貯蔵し、必要に応じ同系雌マウスに移植、増殖させ(第2世代)、これより単細胞浮遊液を作成し、実験動物に移植したものである。単細胞浮遊液は第2世代乳癌を摘出後、クーパーハサミで細かくミンスし、これを5%仔牛血清を含む Hank's 氏液で希釈後、試験管中に約20分間静置し、その上澄みを Swinny filter で濾過したのち、1,600rpm で遠沈し、沈査を約倍量の Hank's 氏液にて希釈し作成した。なお、これらの過程はすべて氷冷中で行った。

このあと、trypan-blue 染色法を用い、生細胞数を血球計算盤で計算したのち、一定細胞数( $3.0 \times 10^5$ 個)をマウス右太腿皮内に移植した。

移植後、乱数表により必要な実験群にマウスを at random に区分した。

### 2) 放射線照射法

放射線(X線)発生装置は、東芝製 KXC-18型深部 X 線治療装置を使用し、管電圧180kVp、管電流25mA、2.0mmAl 濾過板(半価層8mmAl)、焦点腫瘍上部皮膚間距離19cm、照射野 $2.5 \times 3.5$ cm、線量率725rad/min.の条件で照射した。

腫瘍に対する X 線照射法は、腫瘍が直径8mmに増殖した時点でマウスを、Pentobarbital(0.01mg/g 体重、腹腔内投与)で麻酔し、通常の空気呼吸下で、 $2.5 \times 3.5$ cm の窓付真鍮製(厚さ1.6mm)固定具を用いて腫瘍のみに照射した。なお、正常部の保護はこの固定具のみでは不十分であるので、厚さ3.3mmの鉛と1.3mmの真鍮を付加した。また、腫瘍内の線量分布が均等になるように総照射時間の半分が経過した後、腫瘍を照射中心軸に直角な平面上で180°回転して残りの照射を行った。

### 3) 局所加温の方法

腫瘍の加温は、ミナト医科学製 Microtizer MT-150 により発生する2450MHz 極超短波でおこなった。加温は tumor-generator 間を20cmとして上方より垂直に行った。加温を腫瘍のある右大腿部に可能な限り限局させるために、マウスを $10 \times 10 \times 3$ cm の、隅に穴を開けた金属製の箱に入れ、この穴より右大腿を露出させ固定した。

腫瘍内の温度測定には、芝浦電子製作所製 model-

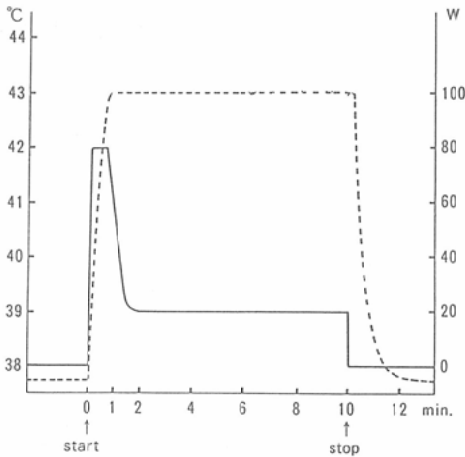


Fig. 1 Pattern of microwave hyperthermia (43°C, 10min.)

The transverse axis shows the time (min.). The left vertical axis shows the temperature (°C) and the right vertical axis means microwave power (Watt). The solid line indicates the microwave power and the broken line shows the temperature of the tumor.

MGA II の thermometer と 0.8mmφ の needle 状の thermister を用いた。

この温度測定系は電磁波によるノイズ発生のため、このままの状態では極超短波照射下で使用できないため、needle 部分を除き金属製（銅）の網で電氣的にシールドした<sup>16)</sup>。温度測定は腫瘍の中心で行った。

Fig. 1 に 43°C 10 分間の加温パターンをしめす。先ず 80W まで出力を上げるとおよそ 30 秒で腫瘍温度は 43°C に達し、その後約 60 秒かけて徐々に出力を 20W まで下げ、この出力を保てばマニュアル操作下で ±0.5°C 以内の範囲で腫瘍を 43°C に保つことが可能であった。

4) 腫瘍体積の計測

照射による腫瘍体積の変化を知るために照射後毎日腫瘍体積の計測を行った。すなわち、腫瘍の長径、短径、および厚さをノギスを用いて計測し楕円体と仮定して、 $V = \pi \cdot abc / 6$  として体積を算出した。ただし、V は体積、a,b,c は腫瘍の各径である。

5) Assay 法について (TRT50法)

各実験に用いた半数の腫瘍が、照射により一

度縮小したのち放射線照射時の体積に戻るまでの期間を、Tumor Regrowth Time 50%値（以下 TRT50 と略記）として、照射後の効果判定基準とした。

この TRT50 分析は、横軸に照射線量を正規目盛でとり、縦軸に TRT50 値をとると、使用した腫瘍に関しては 500rad から 5000rad の範囲内では線量と TRT50 値とは直線関係を示すことが既に報告されている<sup>17)</sup>。従ってこの実験では、この範囲内の線量すなわち 2000 rad を使用した。

TRT50 値の算出には、logit analysis method を用い、それらの値の有意差検定には、 $\chi^2$  検定 (p = 0.01) を使用した。

III. 実験結果

1) Hyperthermia 単独での結果

まず加温単独での腫瘍に対する効果を検討した。加温の条件は 43°C 10 分間と、43°C 30 分間とした。Fig. 2 は腫瘍の growth curve で加温時の体積を 1 とした relative tumor volume の対数値を縦軸に、加温時よりの日数を横軸にとった。なお、図の中の各点の vertical bar は平均の標準偏差をしめす。

10 分間加温群は加温後 15 日ぐらいまでは control 群とくらべやや growth delay が認められるが、その後 control 群との差はなくなる。30 分間加温群は control 群と比べ明らかな growth delay が存在する。

Table 1 は加温した腫瘍群の半数が加温時の体積の 2 倍になるまでの日数 (Tumor Growth

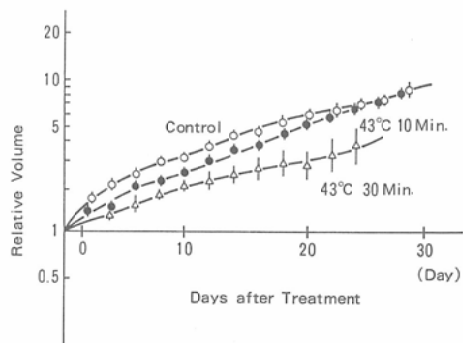


Fig. 2 Growth curves of Hyperthermia alone (43°C, 10min. or 43°C, 30min.)

Table 1 TGT-50 Values of Hyperthermia alone (43°C, 10min. or 43°C, 30min.)

Hyperthermia	TGT-50 (Days)
Control	3.5 ± 0.5
43°C 10 Min.	6.5 ± 0.7
43°C 30 Min.	15.6 ± 3.4

Time 50%, 以下 TGT50 と略記) をしめす。これによれば30分間加温群は, control 群, 10分間加温群と比べ TGT50 値は明らかに大きくなっている。

2) 放射線と Hyperthermia との併用

i) 加温時間との関係について

Fig. 3 は放射線照射 (2000 rad) 直後に, 5 分間又は10分間の加温を併用した場合の growth curve である。無処置対照群と, 放射線照射単独群の growth curve も併せて図示した。

加温併用群には, いずれも 2,000rad 照射単独群と比べ regrowth delay が認められ, 加温時間が長くなるにつれて, 腫瘍の regrowth delay も大きくなっている。

Table 2 は TRT50 値を示す。2000rad 照射単独群では 16.2 ± 0.8 日であるが, 5 分間加温併用群, 10 分間加温併用群ではそれぞれ 24.4 ± 0.9 日, 31.9 ± 1.4 日と加温時間の延長に伴って TRT50 値も増大している。enhancement ratio (TRT50 値 (加温併用)/TRT50 値 (放射線単独)) は, 5 分間10分間加温併用群でおのおの 1.49, 1.96 であっ

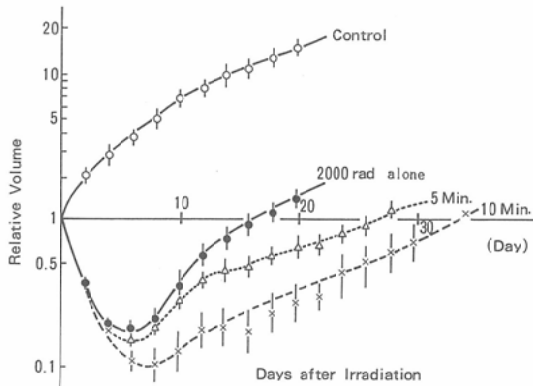


Fig. 3 Growth curves of Radiation & Hyperthermia (2000rad+5 or 10min. Hyperthermia)

Table 2 TRT-50 Values of Radiation & Hyperthermia (43°C 5min. 10min.)

Irradiation (rad)	Condition	Hyperthermia (43°C)	TRT-50 ± SD (days)
2000	aerobic	—	16.2 ± 0.8
2000	aerobic	5 Min.	24.4 ± 0.9
2000	aerobic	10 Min.	31.9 ± 1.4

た。

ii) 放射線と加温の interval について

(a) 放射線照射直前, 直後に加温を併用した場合の効果の検討

Fig. 4 は放射線照射直前と直後に, それぞれ 43°C 10 分間の加温を行った群の growth curve である。両者共に放射線単独群とは明らかな growth delay を示すが, 両者の間に差はみられなかった。

Table 3 は TRT50 値をしめし, 直前併用群 33.3 ± 2.1 日, 直後併用群 30.2 ± 1.2 日であり, 両者の間に差はみられなかった。

(b) 放射線照射 24 時間, 48 時間及び 72 時間後に

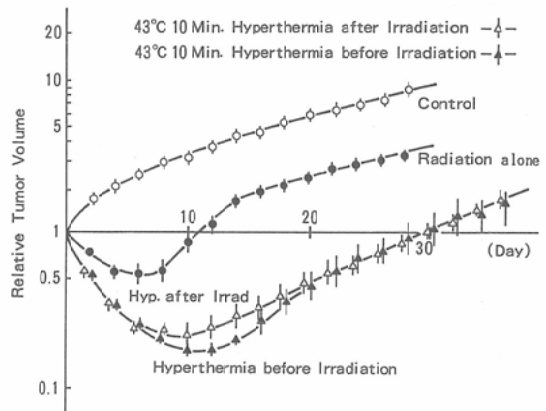


Fig. 4 Growth curves of Radiation & Hyperthermia (Hyperthermia after & before Irradiation)

Table 3 TRT-50 Values of Radiation & Hyperthermia (Hyperthermia after & before Radiation)

Irradiation & Hyperthermia (rad)	(43°C, 10 Min.)	TRT-50 ± SD (days)
2000	(—)	11.1 ± 0.8
2000	Before	33.3 ± 2.1
2000	After	30.2 ± 1.2

加温を併用した場合の効果の検討

放射線照射後、加温を行なうまでの時間が大きい場合の併用効果を検討したのが Fig. 5 である。

照射直後に43°C 10分間加温を併用した群と比べ、24時間後併用群、48時間後併用群は regrowth delay が小さく、72時間後併用群は放射線単独群と比べ差はなく併用効果は認められない。

Table 4に TRT50値を示す。24時間後併用群と48時間後併用群はともに放射線照射直後併用群に比べ、TRT50値は小さく、24時間後加温群と48時間後加温群との間に差はみられなかった。72時間後併用群は、放射線照射単独群に比べ差は認められなかった。

Fig. 6は縦軸に TRT50値、横軸に照射から加温までの時間をとったものである。43°C 10分間加温では照射直後の加温併用が最も併用効果大きいと考えられるが、48時間後でも併用効果は存在し

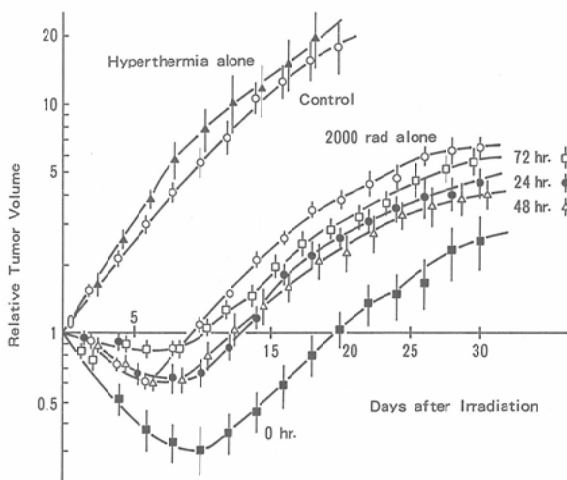


Fig. 5 Growth curves of Radiation & Hyperthermia Hyperthermia after Irradiation (0, 24, 48, 72hr. after Irradiation)

Table 4 TRT-50 Values of Radiation & Hyperthermia (Hyperthermia 0, 24, 48, 72hr. after Radiation)

Irradiation (rad)	Hyperthermia Interval	Hyperthermia (43°C, 10Min.)	TRT-50 ± SD (days)
2000	-----	(-)	8.5 ± 0.3
2000	0	(+)	20.6 ± 1.4
2000	24 hr.	(+)	12.7 ± 0.6
2000	48 hr.	(+)	11.7 ± 0.7
2000	72 hr.	(+)	8.0 ± 1.0

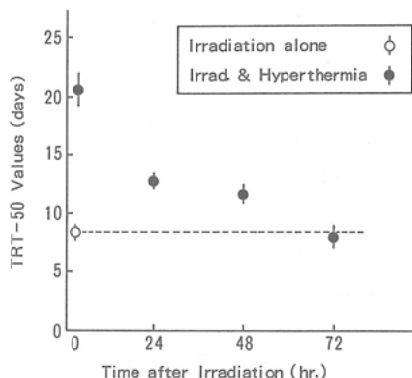


Fig. 6 TRT-50 Values of Radiation & Hyperthermia (0, 24, 48, 72hr. after Irradiation)

た。

(c) 放射線照射24時間、48時間前に加温を併用した場合の効果の検討

Fig. 7は、放射線照射24時間前及び48時間前に加温を行った群の growth curve を示す。両者共に2000rad 放射線照射単独群と比べ growth delay は認められない。

照射前加温併用では、腫瘍が直径8mm に達した時点で加温をまず行ったが、前述したように43°C 10分間加温単独では、あきらかな効果がみられないために24時間後、48時間後の放射線照射時

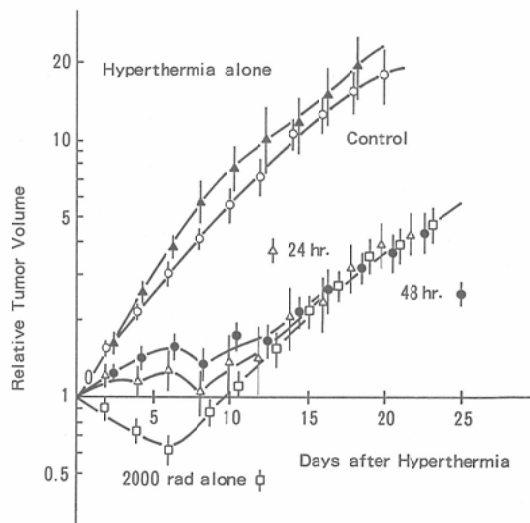


Fig. 7 Growth curves of Radiation & Hyperthermia (Hyperthermia before Irradiation) (24, 48hr. before Irradiation)

には腫瘍は直径8mmより増大している。よって実験条件を同じにするために、腫瘍が直径8mmになった時点で照射前の加温を行わず、その24時間後に放射線照射のみを行った群と、加温を行った照射した群を比較した。

Fig. 8は放射線照射24時間前に、加温を行った群と行わなかった群を示す。加温を行った群に、growth delayの傾向があるように見えるが明らかな差はなかった。

Fig. 9は同様に放射線照射48時間前に、加温を

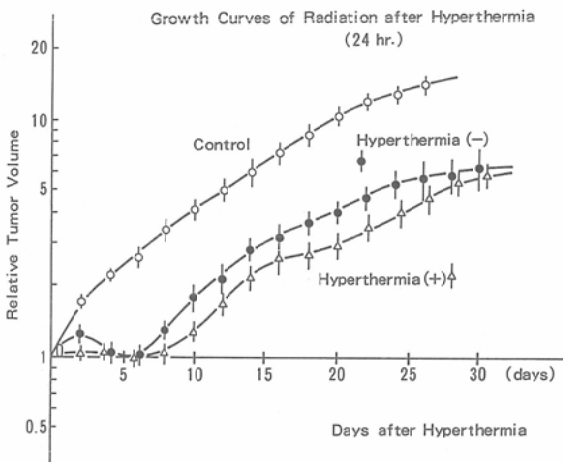


Fig. 8 Growth curves of Hyperthermia & Radiation (24hr. before Radiation)

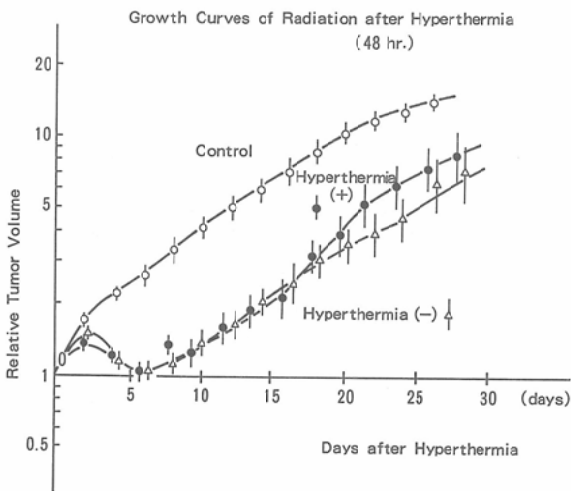


Fig. 9 Growth curves of Hyperthermia & Radiation (48hr. before Radiation)

Table 5 TGT-50 Values ( $\times 2$ ) of Hyperthermia & Radiation (Hyperthermia 24, 48hr. before Radiation)

Hyperthermia	Irradiation (rad)	TGT-50 $\pm$ SD (days)
(-)	(-)	3.5 $\pm$ 0.2
(+)	(-)	2.8 $\pm$ 1.9
(-)	2000	13.8 $\pm$ 0.3
(+)	24 hr. 2000	15.7 $\pm$ 2.5
(+)	48 hr. 2000	15.3 $\pm$ 3.7

行った群と行わなかった群の growth curve を示す。両者に差は認められなかった。

Table 5は、TGT50値 (2倍) を示す。放射線照射単独群、24時間前加温併用群、48時間前加温併用群に明らかな差は認められなかった。

#### IV. 考 察

本実験では、hyperthermia のみではほとんど効果のない、極超短波による43°C 10分間加温を、放射線 (2000rad 1回照射) と併用することにより、放射線の効果が增强されることが直径 8 mm の C3H/He マウス乳癌を用いて認められた。この放射線增强効果を *in vitro* の諸報告から考察すると、Ben-Hur と Elkind らによれば<sup>18)19)</sup>、Chinese hamster cell を用いた 1 回放射線照射による線量-生存率曲線において、X線照射前、照射中、照射後に加温を併用すると、直線部分の傾きが急になったり、肩 (shoulder) の幅がせまくなることが報告されている。これら加温による放射線增强効果の出現の理由として、sublethal damage repair (SLDR, Elkind 型回復<sup>20)</sup>) の阻害と<sup>18)21)22)</sup>、potentially lethal damage repair (PLDR<sup>23)</sup>) の阻害<sup>24)25)</sup> が考えられる。Chinese hamster female lung fibroblast 由来の V 79 細胞を用いた Murthy<sup>21)</sup>、Harris<sup>22)25)</sup> らの実験によれば、1000R 照射後 37°C 1 時間培養後に続けて照射した場合に生じた SLD 回復による生存率の上昇 (肩の出現) が、この 1 時間を 41°C で加温することにより阻害され、しかも一部の SLD が致死障害へと移ったため、生存率が下がり肩がなくなったとしている。また同様の細胞を用いて、1000R 照射後 37°C にて生じた PLD 回復が照射後 41°C に保つことにより阻害されたと報告している。

in vivo の実験においても、放射線と hyperthermia に併用効果のあることは数多く報告されており、そのメカニズムについて種々言及されている。即ち Hume, Robinson ら<sup>26)</sup>によれば、腫瘍組織内の血流について、腫瘍組織内では、相対的に血液流量が少なく、vascular cooling effect が得られず、正常組織より多くの熱蓄積が起り、そのために熱による障害を受けやすくなるとしている。また Fajardo ら<sup>27)</sup>は、熱そのものによる cytotoxic な作用は放射線と相乗的に働くとして報告している。

in vivo での実験に特徴的な点として、腫瘍組織のみならず、正常組織にも放射線増強効果が働くことで、治療可能比<sup>19)</sup>が臨床応用の際重要となる。この実験では、加温温度を43℃に、加温時間も10分に設定して腫瘍に対して十分な効果が得られた。その際の正常組織の障害については、定量的な検討は試みなかったが、43℃ 10分間加温では問題となる正常組織の障害は見られなかった。

温度と加温時間の関係については、Kim ら<sup>14)</sup>によれば、1℃の温度上昇によって平均致死処理時間は1/2になるといわれ、(in vitro)、この関係は in vivo 実験腫瘍の治癒処理時間や、皮膚などの健全組織の障害発生処理時間についてもなりたつことが知られている<sup>28)</sup>。

C3H/He マウス乳癌を用い、water bath による60分加温を行なった Robinson らの実験<sup>29)</sup>によれば、41.0℃から43.0℃に温度を上げることにより Thermal enhancement ratio (TER) は1.42から4.33に増大したと報告している。同様の報告は Overgaard<sup>30)</sup>にも見られ、温度の上昇かまたは加温時間の延長により TER が増加したとしている。この実験では、放射線との併用に際し加温時間を5分間から10分間に延長する事で、TRT50値の増大が認められ、Enhancement ratio はおのおの1.49と1.96であった。この ER の増大は前述したように、熱そのものの cytotoxic な効果の増強や、腫瘍内血管系への障害の増大などによるものと考えられる。

また、本実験では放射線照射の前後に種々の時間間隔において加温を併用しその効果を比較検討

したが、放射線照射直前又は直後の加温で併用効果が最もよく、またそれらの間に差は無かった。in vitro の実験では、放射線と加温の同時併用が最も大きな効果が得られ、両者の時間間隔の増大と共に効果は減弱すると報告されている<sup>31)</sup>。

in vivo においても、同時併用により最も大きな併用効果が腫瘍に対して得られるとする報告が多い<sup>30)31)</sup>。C3H マウス乳癌と water bath による42.5℃ 60分間加温を用いた Overgaard<sup>30)</sup>は、同時併用で一番高い TER 値2.45を示している。また、放射線照射直前直後加温の併用効果を比較した実験では、S91 melanoma に water bath による44℃ 30分間加温と放射線を併用した Crile<sup>32)</sup>や、Ridgeway osteogenic sarcoma に赤外線による42.5℃ 15分、30分、45分間加温と放射線を併用した Hahn らの報告<sup>33)</sup>に見られるように、両者には差が無いとする報告が多い。しかし、WHT マウス線維肉腫を用い、42.5℃ 60分間加温と放射線照射との時間間隔による TER の推移を求めた Stewart らの実験<sup>34)</sup>によれば腫瘍に対する併用効果は放射線照射直後が最も効果的としており、この点に関しては一定していない。

放射線照射前後に interval を置いた実験では、照射24時間、48時間前併用には効果がなく照射後24時間、48時間の併用で効果が見られ、その Enhancement ratio はおのおの1.49と1.38であった。Stewart ら<sup>34)</sup>は照射6時間後の併用で腫瘍に対して効果があると報告し、Overgaard<sup>31)</sup>は照射24時間後の併用でも効果 (TER=1.59) があることを報告している。Overgaard によれば、この効果は加温による放射線の増感効果によるものではなく、Hyperthermia の放射線抵抗性腫瘍細胞に対する直接的な致死効果と考えている。Overgaard の実験は加温条件が water bath による42.5℃ 60分であるのに対し、本実験では極超短波による43℃ 10分であるが、43℃ 10分間加温で、単独では腫瘍縮小効果がなくても、放射線照射後の腫瘍動態の変化により、併用効果が出現した可能性があると考えられる。すなわち、放射線照射後の腫瘍内 hypoxic cell の増加、これによる pH の低下、加温に対し高感受性な S 期細胞の残存な



どにより、43°C 10分間の加温に反応したと思われる。

#### V. まとめ

1. 放射線照射直後に、極超短波による加温(43°C, 10分間)を併用したところ、放射線の効果が増強された。また、この43°C 10分間の加温単独では腫瘍に対する効果はほとんどなかった。

2. 放射線照射直前直後に加温を併用した場合、その両方の効果に差は認められなかった。

3. 放射線照射24時間、48時間、72時間後に加温を併用した場合、24時間後、48時間後にも効果が存在し、その両者の効果は同等であり、72時間後では効果はみられなかった。

4. 放射線照射24時間、48時間前に加温を併用した場合は明らかな効果は認められなかった。

稿を終るに臨み、御懇切な御指導と御校閲を賜った恩師村上晃一教授に深甚なる謝意を捧げ、終始御教示と御援助を下された田中紀元講師並びに教室員の諸兄に深謝する。

また、本研究費の一部は文部省科学研究費補助金がん特

1. 小野山班の資金の援助による事を付記する。

なお、本論文の内容は、第39回、第40回、第41回日本医学放射線学会総会にて発表した。

#### 文 献

- 1) Bruns, P.: Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwulste. Beitr. Klin. Chir., 3: 443-466, 1887
- 2) Coley, W.B.: The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas with a report of 10 original cases. Am. J. Med. Sci., 105: 487-511, 1893
- 3) Crile, G.J.: The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. Cancer Res., 23: 372-380, 1963
- 4) Thrall, D.E., Gerweck, L.E., Gillette, E.L. and Dewey, W.C.: Responce of cells in vitro and tissues in vivo to hyperthermia and X-irradiation. Advance in Radiation Biology vol. 6: 211-227, 1976
- 5) Suit, H.D. and Phil, D.: Hyperthermic effects on animal tissues. Radiology, 123: 483-487, 1977
- 6) Dewey, W.C., Hopwood, L.E. and Sapareto, S. A.: Cellular response to combination of hyperthermia and radiation. Radiology, 123: 463-474, 1977
- 7) Gerweck, L.E., Gillette, E.L. and Dewey, W.C.: Killing of Chinese hamster cells in vitro by heating under hypoxic or aerobic conditions. Europ. J. Cancer, 10: 691-693, 1974
- 8) Overgaard, J. and Bichel, P.: The influence of hypoxia and acidity on the hyperthermic response of malignant cells in vitro. Radiology, 123: 511-514, 1977
- 9) Kim, S.H., Kim, J.H. and Hahn, E.W.: Enhanced killing of hypoxic tumor cells by hyperthermia. Brit. J. Radiol., 48: 872-874, 1975.
- 10) Gerweck, L.E.: Modification of cell lethality at elevated temperatures. The pH effect. Radiat. Res., 70: 224-235, 1977
- 11) Freeman, M.L., Dewey, W.C. and Hopwood, L. E.: Effect of pH on hyperthermic cell survival. J. Natl. Cancer Inst., 58: 1837-1839, 1977
- 12) Gullino, P.H., Grantham, F.H., Smith, S.H. and Haggerty, A.C.: Modification of the acid-base status of the internal milieu of tumors. J. Natl. Cancer Inst., 24: 857-869, 1965
- 13) Urano, M., Gerweck, L.E., Epstein, R., Cunningham, M. and Suit, H.D.: Responce of a spontaneous murine tumor to hyperthermia: Factors which modify the thermal response in vivo. Radiat. Res., 83: 312-322, 1980
- 14) Kim, S.H., Kim, J.H. and Hahn, E.W.: The enhanced killing of irradiated Hela cells in synchronous culture by hyperthermia. Radiat. Res., 66: 337-345, 1976
- 15) Overgaard, J. and Suit, H.D.: Time temperature relationship in hyperthermic treatment of malignant and normal tissue in vivo. Cancer Res., 39: 3248-3253, 1979
- 16) McAfee, R.D.: Thermister probe error in an X-band microwave field. J. Microwave Power., 9: 177-180, 1974
- 17) Urano, M., Fukuda, N., Tsunemoto, H., Koike, S. and Ando, K.: Analysis of regrowth pattern of irradiated murine tumors. Nippon Acta Radiol., 33: 697-701, 1973
- 18) Ben-Hur, E., Elkind, M.M. and Bronk, B.V.: Thermally enhanced radiosensponce of cultured Chinese hamster cells. Radiat. Res., 58: 38-51, 1974
- 19) Ben-Hur, E., Bronk, B.V. and Elkind, M.M.: Thermally enhanced radiosensitivity of cultured Chinese hamster cells. Nature New Biol., 238: 209-211, 1972
- 20) Elkind, M.M. and Sutton, H.: Radiation responce of mammarian cells grown in culture. Radiat. Res., 13: 556-593, 1960

- 21) Murphy, A.K., Harris, J.R. and Belli, J.A.: Hyperthermia and radiation response of plateau phase cells. *Radiat. Res.*, 70: 241—247, 1977
- 22) Harris, J.R., Murthy, A.K. and Belli, J.A.: Repair following combined X-ray and heat at 41°C in plateau-phase mammalian cells. *Cancer Res.*, 37: 3374—3378, 1977
- 23) Wians, L.F., Dewey, W.C. and Dettor, C.M.: Repair of sublethal and potentially lethal X-ray damage in synchronous Chinese hamster cells. *Radiat. Res.*, 52: 333—351, 1972
- 24) Li, G.C., Evans, R.G. and Hahn, G.M.: Modification and inhibition of repair of potentially lethal X-ray damage by hyperthermia. *Radiat. Res.*, 67: 491—501, 1976
- 25) Harris, J.R., Murthy, A.K. and Belli, J.K.: The effect of hyperthermia on the repair of radiation damage in plateau phase cells. *Radiology*, 119: 227—229, 1976
- 26) Hume, S.P., Robinson, J.E. and Hand, J.W.: The influence of blood flow on temperature distribution in the exteriorized mouse intestine during treatment by hyperthermia. *Brit. J. Radiol.*, 52: 219—225, 1979
- 27) Fajardo, L.F., Egbert, B., Marmor, J. and Hahn, G.M.: Effects of hyperthermia in malignant tumor. *Cancer*, 45: 613—623, 1980
- 28) Okumura, H.: Hyperthermia の医学生物学的基礎. *放射線生物研究*, 15: 32—47, 1980
- 29) Robinson, J.E., Wizenberg, M.J. and McCready, W.A.: Radiation and hyperthermal response of normal tissue in situ. *Radiology*, 113: 195—198, 1974
- 30) Overgaard, J.: Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 6: 1507—1517, 1980
- 31) Sapareto, S.A., Hopwood, L.E. and Dewey, W.C.: Combined effects of X-irradiation and hyperthermia on CHO cells for various temperature and order of applications. *Radiat. Res.*, 73: 221—233, 1978
- 32) Gillette, E.L. and Ersley, B.A.: Effects of heating order on radiation response of mouse tumor and skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5: 201—213, 1979
- 33) Hahn, E.W., Alfieri, A.A. and Kim, J.H.: Increased cures using fractionated exposure of X-irradiation and hyperthermia in the local treatment of the Ridgeway osteogenic sarcoma in mice. *Radiology*, 113: 199—202, 1974
- 34) Stewart, F.A. and Denekamp, J.: The therapeutic advantage of combined heat and X-rays on a mouse fibrosarcoma. *Br. J. Radiol.*, 51: 307—316, 1978